

54
D^R NGUYEN-VAN-KINH

De la Faculté de Médecine
de Paris

Anémies graves

Post-Arsénobenzoliques

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
PARIS
—
1931

Anémies graves Post-Arsénobenzoliques

D^r NGUYEN-VAN-KINH

De la Faculté de Médecine
de Paris

Anémies graves

Post-Arsénobenzoliques

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

PARIS

—
1931

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE
A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A MON FRÈRE NGUYEN-VAN-DINH
A MES ONCLES { NGUYEN-VAN-THUAN
NGUYEN-VAN-HIEU

A TOUS LES MIENS ET AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MÈNÉTRIER
Président de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN

Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*Qui m'a inspiré le sujet de cette Thèse, et
m'a guidé constamment de ses précieux con-
seils.*

*Témoignage de ma gratitude et de ma respec-
tueuse affection.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MM. LES PROFESSEURS : CHAUFFARD, H. CLAUDE,

GUILLAIN, LEJARS, LEGUEU, TERRIEN,

TESSIER, SÉBILEAU.

MM. LES DOCTEURS : CHEVRIER, DEVRAIGNE,

LÉON-KINDBERG, LORTAT-JACOB, MOUCHET.

Introduction

Tout dernièrement, nous avons eu l'occasion d'observer, dans le Service de notre Maître, M. AUBERTIN, à l'Hôpital de la Pitié, un cas intéressant d'anémie plastique, s'accompagnant seulement de très légers accidents purpuriques, chez un malade qui, à la suite de deux injections d'arsénobenzol, nous fut envoyé avec un syndrome d'anémie intense.

A cette occasion, nous avons entrepris de réunir quelques observations d'anémies post-arsénobenzoliques, d'étudier et faire un travail d'ensemble sur cet accident et d'exposer les diverses explications qui ont été données. Nous nous sommes surtout proposé, en classant ces faits épars de discuter et de préciser la ligne de conduite qu'en présence de cet accident nous devons tenir.

Il est tout naturel de penser que les anémies post-arsénobenzoliques n'ont pu voir le jour qu'après 1906, date à laquelle Erlich et Hata ont songé à appliquer les arsénobenzènes dans le traitement de la syphilis. Depuis donc, quelques médecins constatèrent, probablement chez leurs malades, de l'anémie post-arsénobenzoliques, mais peu d'obser-

vations n'étaient apparues jusqu'en 1919. C'est à cette date que Leredde, le premier, publia, en même temps, ces deux observations sur le syndrome purpurique, qui est le plus visible, on nota la concomitance de l'anémie au cours du traitement qu'il leur fit subir par le novarsénobenzol. Depuis, de nombreux médecins publièrent des observations sur cet accident et aujourd'hui les anémies consécutives aux injections de néosalvarsan sont connues par la plus grande partie du monde médical.

Notre ambition est de mieux encore faire connaître cet accident et surtout de donner le moyen de le prévenir. En nous inspirant de ce sujet pour notre thèse, nous avons pensé faire œuvre utile.

Avant de clore cette introduction, nous tenons à témoigner ici, notre vive reconnaissance à M. AUBERTIN qui, toujours a été pour nous, dans la plus grande partie de notre formation médicale, un maître bienveillant et dévoué et qui, pour la parachever, a bien voulu nous inspirer et nous guider de ses conseils dans l'élaboration de ce travail.

Généralités sur les arsénobenzènes et Historique

L'arsenic, sous diverses formes, avait été depuis longtemps préconisé en thérapeutique à titre d'euphorique. Son action nocive sur le tréponème a été vite reconnue. Mais tel qu'il était, il ne pouvait être largement employé sans inconvénient en raison de sa grande nocivité.

Il faudrait restreindre son action organotrope nuisible pour laisser agir sans danger son action parasitaire.

Cette condition n'a été réalisée qu'à l'aide des composés organiques.

Les premiers introduits dans ce but en thérapeutique, était l'atoxyl, dérivé de l'aniline, employé d'abord en Allemagne, puis introduit en France.

Son équivalent toxique chez le lapin serait égal à 0,40. Mais ce corps, comme l'arsacétine, a été rapidement reconnu dangereux donnant lieu à des phénomènes d'intolérance quelquefois très graves : diarrhées, nausées, vomissements, bourdonnements d'oreille, céphalalgies quelquefois une amaurose définitive.

L'ère véritable de la médication arsénicale contre la syphilis commença avec la découverte d'Erlich.

En effet, à partir de 1910, la thérapeutique antisyphilitique se trouve armée d'une médication très puissante. Erlich non seulement réalisa la synthèse d'un nouveau corps à la fois plus actif et moins toxique, mais créa la chimiothérapie : employer une substance nocive pour le parasite et non pour l'organisme.

Et pour exprimer ces affinités spéciales, il créa le terme d'organotrope et parasitaire.

Il lui fallut de longues expériences sur des animaux pour se persuader des grands avantages de sa découverte. C'est ensuite qu'il confia le nouveau médicament aux mains de Hata qui ne tarda pas, et après lui tous les cliniciens, à confirmer l'opinion d'Erlich.

C'est qu'en 1911, que le 606 connu encore sous le nom de salvarsan fit son entrée bruyamment en France.

Mais cette période d'enthousiasme ne dura pas longtemps, car ce médicament dans les mains de bien des cliniciens, se montra une arme dangereuse. Plus les médicaments se propageaient plus les accidents devenaient fréquents et présentaient des formes multiples, à tel point que nombre de cliniciens sont arrivés à renoncer complètement son emploi.

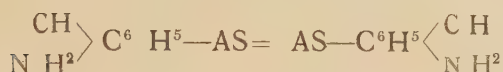
Quelle est la constitution du 606 ?

C'est un composé arsénical, insoluble dans l'eau, soluble dans un milieu légèrement acide, composé très instable. Il

appartient au groupe des dérivés arsénoïques dont la formule générale schématique est $R-AS = AS-R$. Il dérive de l'arsénobenzine le plus simple par substitution de demi atome d'hydrogène de chacun des groupes $C^6 H^5$, l'un par un oxhydrile phénolique OH , l'autre par un groupement fonctionnel aminogène.



benzène-arsénobenzène



Erlitch évalue à 33 % sa teneur en As. Pour Emery, sa teneur est de 34 %.

A la suite de ses expériences sur les animaux, Erlitch a pu évaluer son équivalent toxique à 0 gr. 08 par kilogramme de poids.

Ces expériences reprises ensuite par de nombreux expérimentateurs, ont confirmé ce chiffre.

D'après Emery, la dose minima toxique est dix fois plus grande que la curative.

Comment se fait l'élimination de l'arsenic par l'organisme ?

Arthur Bormtein signale d'après ses expériences sur le lapin, que les urines en contiennent, trois semaines même après une injection sous-cutanée de salvarsan, alors que dans les organes internes l'arsenic persiste pendant des mois.

Novarsénobenzol.

Erlich se rendit bien vite compte des inconvénients du 606. Il se mit à rechercher un nouveau composé arsenical qui, tout en gardant les qualités du 606, puisse être débarrassé de ses défauts.

Engagé dans la voie des recherches, il a réussi à composer un nouveau produit qu'il a introduit en thérapeutique, en 1912, sous le nom de néosalvarsan.

Au point de vue de la toxicité, elle est deux fois moindre que celle du 606. Son équivalent toxique est de 0,20 contre 0,08 du salvarsan.

Pour Dupont, sa teneur en arsénic n'est que vingt pour cent, mais si le 914 présente une véritable supériorité au point de vue de sa toxicité, il n'est pas de même en ce qui concerne sa stabilité.

La simple exposition à l'air libre pendant dix minutes, réduit d'un tiers la dose de néosalvarsan toléré par kilogramme de poids. Emery en fait la même constatation. Cette décomposition se réalise même par l'eau distillée ou des substances étrangères.

HISTORIQUE

L'enthousiasme ne dura pas longtemps sur la découverte d'Erlich et des accidents variés revêtant quelquefois une allure très grave commençait à assombrir les espoirs des syphiligraphes, basés sur la nouvelle arme antisyphilitique.

Plus la médication par l'arsénobenzol se propageait, plus les accidents devenaient nombreux et parmi eux les cas mortels se multipliaient.

Parmi ceux-ci, on trouve, cités à cette époque, mais d'une façon vague des cas à caractères hémorragiques.

Jadasshon, en 1910, au Congrès de Médecine et de Pharmacie de Berne, dans un recueil de cent trente-trois cas d'observations et d'expériences sur le 606, cite un cas de purpura causé par ce médicament en injection intraveineuse. Quelques années après, en 1912, Brauer, en Allemagne rapporte deux cas de purpura. Bientôt, on constate que ces purpuras sont souvent accompagnés de phénomènes hémorragiques, et de nombreuses observations nous le confirment.

En 1919, Leredde, dans un article sur les accidents de l'arsénobenzol, signale la gravité de ces phénomènes hémorragiques, à propos de deux cas de purpura à type infectieux qui sont terminés par la mort.

Bientôt suivirent les travaux innombrables sur les accidents post-arsénobenzoliques; Marcel Labbé, Abratucci, Esbach, Milian, Georgiadès, Boutelier, Sicard, dans leur thèse en rapportent de nombreux cas. Nous citons également le travail très documenté de Wydooghe et Feroë (*Bruxelles Médical*).

Mais l'étude plus approfondie de ces phénomènes qui sont les plus visibles, permet de découvrir une atteinte plus profonde : l'atteinte sanguine.

De Massary, a publié, la même année, un premier cas d'anémie pernicieuse, suite d'un traitement par le 914. Un second cas, par Deroide, Feinberg, de Chicago, en publia un autre (anémie aplastique). En même temps en France, de nombreuses observations d'anémie aplastique ont été publiées, Weil et Ich-Wall, Aubertin, Widal, etc...

Depuis ce moment, l'étude devient de plus en plus détaillée et on constate actuellement que les arsénobenzènes peuvent frapper tous les éléments du sang, ainsi aux purpuras avec accidents hémorragiques des premiers temps, on voit souvent s'ajouter l'anémie et la leucopénie avec l'agranulocytose.

Etiologie

Le plus grand nombre d'accidents anémiques observés jusqu'à présent se rencontrent ordinairement chez des syphilitiques reconnus. Cette circonstance de spécificité concomitante pourrait nous faire hésiter sur l'étiologie de ces accidents.

Mais déjà deux observations de Lévy-Frankel, parues en 1922, rapportant le fait que deux malades non syphilitiques, traités par l'arsénobenzol, présentèrent une anémie avec splénomégalie, nous laissaient entrevoir que nous pouvions trouver les anémies plastiques ou aplasiques avec tous ses accidents, en dehors de toute spécificité.

Les arsénobenzènes sont donc la cause déterminante de ces accidents.

DOSES.

Les doses qui provoquent les accidents sont variables suivant les malades. Ordinairement, ceux-ci supportent bien une ou plusieurs séries d'injections sans ressentir aucun symptôme anormal. Mais chez quelques-uns, les accidents peuvent survenir rapidement, dès le début du traitement;

ainsi dans certaines observations, l'apparition de l'anémie fut observée à la première injection d'arsénobenzol.

Dans les cas publiés par Langlois et Labbé, c'est la quatrième injection qui détermine l'anémie observée. Dans notre cas, deux piqûres suffisent (0,15 et 0,30) pour déclancher les accidents.

Des quelques exemples qui précèdent, nous pouvons conclure que les accidents anémiques post-arsénobenzoliques peuvent éclater avec des doses très diverses et que les hautes doses ne sont pas nécessaires pour provoquer leur apparition.

MODE ET MOMENT D'APPARITION.

Souvent les accidents se déclarent douze à vingt-quatre heures après la piqûre provocatrice; mais ils peuvent survenir beaucoup plus tardivement : quelques jours après, dans notre cas, un mois après dans celui de Weil et quarante-trois jours chez le malade présenté par Vedel.

Ce sont tantôt les accidents purpuriques qui débudent, et l'examen du sang montre l'anémie; tantôt le début, plus grave, est commencé par les phénomènes hémorragiques; tantôt enfin c'est l'état anémique, la pâleur marquée avec décoloration des muqueuses, qui attire l'attention.

CAUSES PREDISPOSANTES.

SEXE. — Certains auteurs ont prétendu que les acci-

denits anémiques, purpuriques et hémorragiques post-arséno-benzoliques frappaient surtout les femmes. Mais dans nos observations, où le sexe est indiqué, nous n'avons trouvé rien de semblable, et nous avons relevé sur douze cas, dix hommes et deux femmes.

AGE. — Pour la question d'âge, nous les avons vus, variant entre vingt-deux ans et cinquante et un ans; ce sont donc en général des adultes.

LÉSIONS RÉNALES ET HÉPATIQUES.

Quelques signes permettaient de supposer qu'il existait chez un grand nombre de malades une diminution de la valeur fonctionnelle du foie et du rein.

Nous avons noté l'ictère dans les cas publiés par Weil et Ich-Wall, Vedel et Giraud, Feinebrg.

De l'urobiline avec traces d'albumine ont été notées dans les observations d'Aubertin, Vedel et Giraud.

Emile Weil et Ich-Wall, d'une part, Labbé et Langlois, d'autre part, ont signalé une hypertrophie du foie. Citron et Hirsfeld, une tuberculose du rein gauche et de la prostate; enfin, Aubertin signale qu'à l'examen nécropsique, le malade présentait une dégénérescence graisseuse du foie avec un peu d'hypertrophie rénale.

DIVISION DU SUJET

Dans ce travail, nous allons essayer, de faire une classification des accidents anémiques dûs aux arsénobenzènes. Nous avons pu réunir pour cette fin, plusieurs observations choisies dans la littérature médicale, nous efforçant de les rattacher à un certain nombre de type clinique.

Nous divisons les anémies post-arsénobenzoliques en :

- a) Anémie plastique;
 - b) Anémie aplastique avec purpura et agranulocytose.
-

Anémies plastiques

L'anémie post-arsénobenzolique, comme toute anémie par intoxication se caractérise par un syndrome anémique, tantôt intense, tantôt atténué.

Le malade est pâle, asthénique, ayant les muqueuses et conjonctives blancs jaunâtres. La pâleur de la peau peut aller de légèrement jaunâtre, jusqu'à la teinte bistrée ou subictérique. La respiration est dyspnéique, le pouls régulier, petit, rapide; la température parfois normale, mais fréquemment une fièvre de 38,9-39,3 (Aubertin). Les troubles visuels sont fréquents, soit fonctionnels, soit en rapport avec les hémorragies rétiniennes : amblyopie et scotome du côté gauche, à l'ophthalmoscope des hémorragies juxtapapillaires le long des gaines veineuses (Aubertin).

On constate parfois des souffles extra-cardiaques. Souvent, souffle jugulaire bilatéral (Aubertin), parfois on note aussi, les ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux sont mobiles indolores. Tels sont les renseignements fournis par l'exemple clinique, mais plus important est l'examen hémato-logique.

Examen du sang :

On note une diminution manifeste, parfois importante des globules. Les réactions plastiques sont toujours constatées dans cette forme.

Hématies : 890.000 (Aubertin).
1.000.000 (Georgiades).
2.480.000 (Froment, Florent, Nigaud).
1.620.000 (E. Weill et Isch-Wall).

ANISOCYTOSE, POÏKILOCYTOSE, POLYCHROMATOPHILIE.

Hématies nucléées, normoblastes et mégaloblastes (Aubertin), globules nains.

Décoloration centrale des hématies (Aubertin).

Hémoglobine, 40 % (Florent), 30 % (Aubertin), 50 % (Georgiades), 45 % (Weil).

Valeur globulaire augmentée : 2,5 (Georgiades), 1,3 (Aubertin), 1 (Weil).

Le chiffre des globules blancs est normal ou légèrement diminué :

4.500 Georgiades).
4.000 (Froment, Florent, Nigaud).
4.800 (Aubertin).
3.200 (Weil).

Formule leucocytaire :

Elle est très intéressante à étudier, car elle dénote, outre les formes normales, en nombre variable, la présence des

formes jeunes, dans le sang circulant, une activité réactionnelle de moelle osseuse.

Les polynucléaires de nos observations sont diminués en nombre :

51 (Weil), 51 (Aubertin), 42 (Georgiadès).

Les mononucléaires sont tantôt augmentés, tantôt diminués :

38 (Georgiadès), 35 (Weil), 19 (Aubertin).

Les lymphocytes sont souvent en nombre normal.

Les formes de transition : 5,5 (Weil), 1 (Georgiadès).
Mais la présence constante des formes jeunes, de myélocytes et leucoblastes.

Myélocytes : 6 dont 2 métamyélocytes et 4 neutromyélocytes (Aubertin).

Leucoblastes : 0,5 (Weil), 1 (Georgiadès), 1 (Aubertin).

Les plaquettes sont nombreuses pour Weil.

Evolution :

En général, dans cette forme, l'évolution est favorable, se fait vers la guérison.

Avant de publier nos observations, nous tenons à faire remarquer qu'à côté de notre cas, qui est pris dans le service de M. Aubertin, nous rangeons ceux des autres auteurs qui, bien qu'ils aient dans les signes cliniques, quelques phénomènes hémorragiques et purpuriques, ne rentrent pas moins, par leurs formules hématologiques dans le cadre de notre division,

OBSERVATION I

prise dans le Service de M. AUBERTIN, à la Pitié

M. G..., âgé de 34 ans, entre à l'Hôpital le 2 Décembre, parce què depuis quinze jours, à la suite d'injections intraveineuses de novarsénobenzol, il souffre de fièvre, de vomissements et de diarrhée.

Nous apprenons qu'en août 1927, G... ressentit, un jour, un grand frisson avec courbature et température à 40°; le lendemain, ces phénomènes cessèrent et la température redevint normale. Néanmoins, un médecin fut appelé, et pensa au paludisme bien que le malade n'eût jamais été aux colonies ni fût entré en contact avec des paludéens.

En 1928, de nouveaux frissons survinrent et cette fois, le médecin pensa à une appendicite ou une cholécystite et l'envoya à un chirurgien qui l'opéra et pratiqua une appendicectomie; au cours de l'intervention, la vésicule fut explorée, mais reconnue saine fut laissée en place.

Les suites de l'opération furent pénibles pour le malade qui était long à se remonter.

En octobre 1929, les accès fébriles réapparurent et le malade changea de médecin qui, après lui avoir fait faire un Bordet-Wassermann qui était négatif, institua un traitement de novarsénobenzol.

Le 8 novembre, il a reçu 0,15, une semaine après il reçut une nouvelle dose de 0,30. Après la deuxième injection,

il fut pris de fièvre et de vomissements, on cessa alors les piqûres, mais continuant à s'affaiblir, il s'alita le 27, à ce moment, sa température oscillait entre $37^{\circ}2-38^{\circ}6$.

Son état était grave, il avait des troubles visuels; son médecin le conseilla d'entrer à l'hôpital.

2 *Décembre* : Le malade très pâle, asthénique, a une température à $38^{\circ}6$, le pouls à 116, les conjonctives à peine jaunâtres.

Sur l'abdomen existent quelques pétéchie, on note une légère gingivorrhagie. Le foie déborde le rebord costal de trois travers de doigts et est douloureux à la palpation.

La rate non palpable est percutable à quatre de doigts.

Les ganglions axillaires, inguinaux et cervicaux sont mobiles et indolores.

Cœur : normal.

On note un souffle jugulaire bilatéral.

La tension artérielle est de 11-6 (Vaquez-Laubry).

Examen de sang :

Une numération indique : 890.000 de globules rouges. On fait aussitôt une transfusion sanguine de 290 cc. Le lendemain, 3 décembre :

La température à $37^{\circ}6$ le matin et $38^{\circ}6$ le soir.

L'hémoculture est négative. La réaction Bordet-Wassermann est également négative. L'état général s'améliore progressivement, le malade moins pâle. La tension artérielle est de 11, 5-6, 5 (Vaquez-Laubry).

Examen du sang montre :

Hématies	1.550.000
Leucocytes	5.000
Hémoglobine	45 %
Valeur globulaire	1,4
Plaquettes	75.000

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie et décoloration centrale des hématies sont à noter. De même, les hématies nucléées du type normoblastique sont du nombre de trois.

Temps de coagulation est de douze minutes dans le premier tube, treize minutes dans le second.

Temps de saignement persiste au bout d'une heure qu'on arrête.

Signe du lacet : nettement positif.

Coagulation : plasmatique avec rétraction légère du caillot.

Bilirubinémie.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative. Le malade n'accuse, d'ailleurs, aucun antécédent suspect et ne présente aucun stigmate de syphilis.

4 *Décembre* :

La température à 39°. Le pouls régulier à 114. Le malade prend 3 grammes de chlorure de calcium et 110 grammes de foie de veau frais. Il a un vomissement de bile. Depuis trois jours, il a de l'amblyopie et un scotome du côté

gauche. A l'ophtalmoscope, on voit des hémorragies juxta-papillaires le long des gaines veineuses.

5 *Décembre*¹² :

La température à 38°. Le malade prend, en outre, le contenu de trois ampoules d'extrait de foie de Permœnon représentant chacune 100 grammes de foie. Une transfusion de 250 cc. est pratiquée avec le sang d'un donneur du même groupe. Deux heures après la transfusion apparaît un frisson passager avec fièvre à 39°6. Dans la journée, le malade présente des troubles digestifs : diarrhée, vomissements, mais garde néanmoins le foie de veau en nature qu'il a pris : 100 grammes.

5 *Décembre* :

La température descend au-dessous de 38° et y reste pendant une semaine. Le malade prend dorénavant 250 gr., plus deux ampoules d'extrait par jour. Le taux des globules se relève régulièrement comme on voit sur le tableau ci-après (Nous renvoyons le lecteur au tableau qui se trouve à la fin de notre observation).

Les pétéchies de l'hypochondre droit sont un peu plus nombreuses qu'à l'entrée, mais restent toujours très discrètes.

8 *Décembre* :

Il se produit une courte épistaxis.

Le 11 *Décembre* :

Temps de coagulation : 7 minutes 30.

Temps de saignement : 4 minutes et 6 minutes.

Par ailleurs, rien de particulier à signaler.

Le 12 Décembre :

Signe du lacet est positif, mais l'éruption est beaucoup moins intense qu'au début.

Le 13 Décembre :

Le malade accuse une douleur au pli du coude gauche où existe sur la demi interne un placard inflammatoire d'une largeur d'une pièce de cinq francs, sous lequel on sent le ganglion sus-épitrochléen tuméfié.

Depuis ce moment, on se contente de noter seulement, tous les jours, la température jusqu'au 22 décembre. Ainsi on a noté : 37° le 14; 37°6 et 38°5 le 15, 37°5 le 16.

Le placard tuméfié et douloureux se résorbe peu à peu. Mentionnons que c'était là qu'on avait fait quelques jours auparavant, une ponction veineuse et que le lendemain on avait recherché le signe du lacet sans avoir aucun accident. Encore quatre jours et tout est redevenu normal.

Le 22 Décembre :

La température remonte à 38° et ceci est en rapport avec une angine érythémateuse qui a peu duré.

Le 24 Décembre :

Le malade quitte l'hôpital avec un chiffre globulaire de 4.530.000.

DATES	Gl. rouges	Gl. blancs	Hémogl.	Val. globulaires	Poly. neutro	Poly. eosino	Poly. histolyse	Lympho	Grands lympho	Moyens lympho	Grands mono
2 Décembre	890.000	8.700	30 %	1,3	51	1	0	21	1	17	2
3 »	1.550.000	5.500	45 %	1,4	70	2	0	7	0	10	2
4 »	1.260.000	4.800	40 %	1,5	61	1	5	0	1	19	1
6 »	1.635.000	6.900	40 %	1,21	54	4	0	0	0	34	1
8 »	2.100.000	11.700	45 %	1	50	3	0	7	0	27	5
9 »	2.670.000	17.700	65 %	1.20	40	3	0	2	0,5	46,5	1
11 »	2.460.000	10.500	70 %	1,4	51	3	0	8	0	28	5
17 »	3.270.000	8.100	80 %	1,2	55	9	0	1	4	31	0
23 »	4.530.000	7.200	80 %	0,88	44	7	0	3	5	39	0

Myélo neutro	Méto myéto	Azurs myéloblastes	Mono histo	Leucoblastes	Normoblastes	Mégablastes	Transfusions	Plasmocytes	
4	2	1	0	0	3	0	290 ^{cc}	0	Décoloration centrale des hématies anisocytose. Poikilocytose
8	1	0	0	0	0	0	0	0	Décoloration des hématies anisocytose. Poikilocytose. Polychromatophilie.
5	0	0	6	0	6	0	0	0	Idem
5	0	0	0	0	1	0	275 ^{cc}	0	Idem
6	1	0	0	0	5	0	0	0	Idem
6	2,5	0	0	0	7	1	0	0,5	Idem
4	1	0	0	0	4	0	0	0	Idem
0	0	0	0	0	0	0	0	0	Pas d'hématies nucléées. Anisocytose, poikilocytose légère. Pas de chromatophilie.
0	0	0	0	0	6	0	0	0	Idem

OBSERVATION II

FLORENT, NIGAUD, FROMENT.

(Soc. Méd. des Hôpitaux, Paris, 1922)

Une femme âgée de 51 ans, entre à l'hôpital, le 9 Mai 1922, pour un état anémique avec purpura et hémorragies abondantes. La série avait été commencée le 10 avril 1922. Une première injection de 0,15, une deuxième à 0,30 avaient été bien supportées, mais une troisième pratiquée le 24 avril à 0,45 avait provoquée une céphalée vive avec frisson et état nauséux, survenues deux ou trois heures après l'injection. Les troubles s'étant rapidement dissipés. Une quatrième injection de 0,30 a été bien supportée. La cinquième à 0,60 faite le matin à 10 h. 30 n'a pas provoquée d'accident immédiat, mais à deux heures de l'après-midi, les éléments purpuriques ont commencé à apparaître. A quatre heures de l'après-midi se sont montrées des hémorragies nasales et buccales abondantes, qui ont continué pendant la nuit et toute la journée du lendemain et la nuit suivante nécessitant un tamponnement nasal.

Devant la persistance et la gravité des accidents, le malade se fait hospitaliser.

A l'entrée, on constate une éruption purpurique disséminée, plus marquée aux membres inférieurs. Le malade est pâle, asthénique. Son passé est assez chargé. La syphilis pa-

raît être restée silencieuse jusqu'en 1913. L'accident primaire et la roséole ont passé inaperçus.

En 1913, des syphilides papulosquameuses du menton, du front, des oreilles se sont montrées et ont duré deux mois. Une série de salvarsan amène leur guérison ainsi que la céphalée persistante.

Le traitement abandonné est repris en 1915 pour le retour de céphalée et épistaxis répétées, mais peu abondantes. Deux nouvelles séries de salvarsan.

En 1920, apparaissent des syphilides ulcérocroûteuses qui cèdent à neuf piqûres de sulfarsénol intraveineux.

En 1921, sept injections de 914. Toutes ces injections ont provoqué, chaque fois, des réactions importantes avec céphalées vives, frissons, nausées, température et plus rarement des hémorragies nasales, symptômes toujours accompagnés d'une asthénie très grande persistant au moins pendant vingt-quatre heures.

En 1922, deux injections de sérum antidiphtérique ont été faites, lesquelles provoquent douze jours après une éruption urticarienne et purpurique, avec lages éléments ecchymotiques, épistaxis et polynévites des membres inférieurs ayant duré deux mois. En ce moment, la tension prise donne au Pachon : 14-18.

Examen du sang :

Globules rouges	2.480.000
Globules blancs	4.000

Hémoglobine	40 %
Hématoblastes	40.000

Mais un fait important, la réaction marquée de la moelle osseuse traduite par :

L'anisocytose, les globules rouges étant de taille très inégales.

La poïkilocytose, déformation de celles-ci en bâtonnets ou en raquettes.

Les globules nains sont très nombreux.

De rares hématies nucléées, et plus rares encore sont les hématies granuleuses.

Temps de coagulation est de quatre minutes. Donc, pas de retard à la coagulation.

Temps de saignement du lobule de l'oreille : 65 minutes.

La réaction de Wassermann dans le sang est négative.

Pas de troubles ovariens ni thyroïdiens. Pas d'antécédents familiaux, mais on trouve des troubles antérieurs de la menstruation.

Evolution se fait vers la guérison.

Nous mettons cette observation, car quoiqu'il existe des phénomènes hémorragiques, la formule hématologique montre nettement que nous avons en notre présence : la forme plastique, de plus son évolution nous le confirme.

OBSERVATION III

P.-E. WEIL & ICH-WALL

(*Soc. des Hôp., Paris, 1927, page 319*)

M. C... âgé de 63 ans, en 1913, il eut un chancre induré qui a été mal soigné.

En 1922 : Douleurs fulgurantes. Réflexes non abolis. Pas d'Argyll et le Wassermann et Hecht étaient négatifs. Mais il ne suivit aucun traitement et se contenta de l'aspirine qui lui supprimait les douleurs.

En 1924 : Consultation dans un service hospitalier pour une petite infection paratyphoïdique et là on lui trouva les réflexes paresseux et un traitement fut institué. Une série de Quinby, bien supportée.

En 1925, souffrant toujours on lui prescrit des cures de sulfarsénol. Trois séries ont été parfaitement supportées, mais les douleurs n'étaient pas calmées. Vers le milieu de mars, le malade note quelques troubles de l'état général : simple sensation de fatigue sans courbature ; aucun ictère, aucun phénomène d'ordre hépatique n'étant observé, et l'entourage ne remarque pas de changement dans la coloration des téguments.

En 1926, le 10 avril, un mois après la dernière injection de sulfarsénobenzol, un peu de fièvre l'oblige à garder la chambre et, en même temps, il toussaille un peu, il n'attache

d'importance à ce malaise qu'il juge être un rhume. Il se fait poser des ventouses qui donnent lieu à des ecchymoses noirâtres. Ce phénomène n'attire pas alors son attention.

Le 18 avril. Souffrant un peu de la gorge, il se rend chez un otorhinolaryngologiste qui découvre une ecchymose de la luette, avec piqueté hémorragique sur la muqueuse buccale. En même temps, une seconde ecchymose apparaît spontanément à la face antérieure du poignet gauche. Le spécialiste trouve le malade anémique et lui ordonne du sirop d'hémostyl, C... garde la chambre les jours suivants.

Le 23 : La température s'élève brusquement à 39°. Plusieurs frissons secouent le malade et pour la première fois les gencives saignent en deux ou trois points. Légère épistaxie.

Le 25 avril : Un piqueté pétéchiol discret apparaît à la jambe gauche et l'on pense à une pleurésie possible. On trouve la submatité légère à une base.

Premier examen de sang :

Hématies	2.150.000
Leucocytes	3.636
Hémoglobine	45 %
V. globulaire	0,94
Hématoblastes	rare

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	15
Lymphocytes	73
Mononucléaires	12

Temps de coagulation : 15 minutes. Caillot non rétractile.

Urée sanguine : 0,60. Cholestérine : 1,50.

Le 28 avril : Radio pulmonaire, rien d'anormal.

Le 1^{er} mai : P. Weil est appelé; l'examen viscéral ne révèle aucun fait important, le foie, la rate, en particulier ne sont pas gros. Le syndrome anémique est plus accentué, les muqueuses sont complètement décolorées, le visage est cireux, les mains ont un teint cadavérique, le malade est très affaibli, le moindre effort lui est pénible et il est anxieux. Le syndrome hémorragique par contre est effacé; il n'y a pas eu de nouvelles déterminations hémorragiques depuis le 25 avril; seuls les taches des ventouses du dix avril témoignent de la tendance aux ecchymoses. Pour ne pas inquiéter le malade, on ne fait pas d'examen hématologique, mais il est vraisemblablement que l'anémie est beaucoup plus intense. Lors de la transfusion, le sang est rose pâle; le nombre des hématies doit être dans les environs de 1.000.000.

3 mai : Transfusion de 250 cc. du groupe 4 bien supportée, malgré quelques phénomènes d'intolérance, malaise vague, démangeaison.

8 Mai : Le malade est toujours pâle, très affaibli, le seul bénéfice donné par la transfusion est petit regain de l'appétit.

Examen de sang :

Hématies	1.620.000
Leucocytes	4.100

Hémoglobine 35 %

V. globulaire 1

Hématoblastes peu nombreux.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires 51

Lymphocytes 31

Mononucléaires 15,5

Basophiles 0,5

Mais phénomène important :

Anisocytose marquée.

Polychromatophilie.

Poïkilocytose légère.

Le 13 mai : Transfusion de 300 cc. d'un autre donneur
parfaitement supportée sans aucun phénomène anormal.

Le 19 mai : amélioration légère de l'état général, bien
que la pâleur du malade soit toujours intense.

Sang :

Hématies 1.750.000

Leucocytes 3.200

V. globulaire 1

Hémoglobine 35 %

Hématoblastes nombreux.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires 39

Lymphocytes 49

Mononucléaires	5
Eosinophiles	1
Myélocytes	0,5
F. de Transition	5,5

Toujours de : poikilocytosè, anisocytose, polychromatophilie.

L'état du malade s'améliore progressivement, il reçoit encore trois transfusions de 250 cc., 250 cc., 300 cc., le 28 mai, le 14 juin et après son lever le 2 juillet.

Evolution. — Vers la guérison complète.

Notons que le chiffre des nolynucléaires de la formule leucocytaire est assez bas, mais nous remarquons qu'il monte rapidement après la première tentative de traitement, immédiatement nous l'observons à 51, lors du second examen hématologique.

OBSERVATION IV

GEORGIADÈS (*Thèse de Paris, 1924*)

M. T. G..., âgé de 22 ans. Il a eu de la syphilis en février 1921. Il supporte bien une première série de novar de sept injections. Deux séries encore : la première de six injections, la seconde de onze injections ont été bien supportées.

Après quinze jours de repos, on recommence; à la

sixième de 0,75, le malade fait une légère gingivorragie. Mais quand la septième et huitième injection, le malade a souffert de céphalée et la gingivorragie a repris le matin, accompagnée de pâleur et de grande fatigue. Malgré le traitement par l'hémostyl, le purpura apparaît. Les gingivorragies persistent plusieurs jours. On administre de l'hémostyl et du chlorure de calcium.

Deux examens de sang ont été faits et montrent qu'on est en présence d'une anémie plastique.

Le premier examen :

Hématies	1.022.000
Leucocytes	4.000
Hémoglobine	50 %
V. globulaire	2,5

Anisocytose, Polychromatophilie.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	42
Basophiles	1
Moyens mono	38
Lympho	14
Orthobasophiles	2
F. Transition	1

Temps de saignement : 5 minutes.

Deuxième examen :

Hématies	2.000.000
Hémoglobine	70 %
Leucocytes	4.500

Anisocytose. Poïkilocytose.

Formule leucocytaire :

Neutrophiles	56
Basophiles	1
Eosinophiles	4
Grands mononucléaires	4
Moyens mononucléaires	18
Lymphocytes	10
Orthobasophiles	2
F. de transition	2

Evolution. — Vers la guérison complète.

Comme dans l'observation précédente, nous notons quelques phénomènes hémorragiques et purpuriques. Cependant, c'est une forme d'anémie plastique la plus nette, tant par sa formule hématologique que par son évolution.

Anémie Aplastique avec purpura et agranulocytose

Cette forme d'anémie, plus grave que la précédente, est bien étudiée, par Aubertin, 1922, puis ensuite par de nombreux auteurs. Par son étiologie secondaire au traitement d'arsénobenzol, elle se rattache à la forme précédente; mais elle est très importante à connaître à cause de ses particularités cliniques, hématologiques et anatomiques qui la séparent nettement des autres anémies.

La pâleur est le symptôme dominant; l'asthénie très marquée, la céphalée tenace, la température rapidement élevée, oscillant entre $38^{\circ}5-39^{\circ}5$, le pouls petit rapide, en sont d'autres caractéristiques de cette forme. Les signes d'anémie grave existent au complet, en particulier les souffles cardiaques et jugulaires et la dyspnée.

L'ictère ne fait pas partie intégrante du tableau de la maladie, mais il peut s'y associer dans le cas d'atteinte simultanée du foie et du sang. La présence d'angine nécrotique est plus intéressante, on l'a noté dans notre cas, dans celui de Widal et de Langlois: cette angine est ulcéreuse et nécrotique à l'examen, elle saigne au moindre contact, et l'on y

trouve généralement une association fuso-spirillaire : son intensité est telle que l'on est porté à penser à cette affection décrite par Schultz sous le nom d' « angine agranulocytosique » qui, d'ailleurs se confirme par l'examen hématologique.

Parfois, on note une adénopathie axillaire ou inguinale légère (Widal) ainsi que les ganglions douloureux sous-maxillaires (Aubertin).

Le tableau hématologique existe d'emblée et il peut se rencontrer à l'état de pureté à une époque encore peu avancée de la maladie, alors que le chiffre globulaire est encore relativement assez élevé, par exemple entre un million et deux millions. Ici, nous mentionnons que les cas les plus nets où l'anémie est aux environs de deux millions et au-dessous.

Les hémorragies sont souvent intenses et multiples : on a noté des hémorragies gingivales, utérines et intestinales (Feinberg, Langlois). Ces hémorragies dans cette forme associée d'anémie, que nous étudions, sont toujours accompagnées de purpura, phénomène le plus visible, et est souvent, le premier qui attire l'attention.

Hématologie.

Hématies : Subissent une diminution très importante, 1.090.000 (Aubertin); 880.000 (Feinberg); 1.780.000 (Aubertin et Cayla). Absence complète d'anisocytose, poikilocytose (Aubertin et Feinberg) et des globules nucléés.

Hémoglobine :

- 45 % Aubertin ;
- 60 % Langlois et Celice ;
- 90 % Aubertin et Cayla ;
- 15 % Feinberg.

Leucocytes :

La leucopénie est souvent forte.

- 1.600 Feinberg ;
- 3.200 Aubertin ;
- 1.000 Aubertin et Cayla.

Temps de saignement toujours prolongé :

30 minutes et plus (Aubertin), 7 minutes (Widal), 20 minutes (Cayla). Dans tous les cas, nous retrouvons une inversion nette de la formule leucocytaire, avec mononucléose et une diminution intense des polynucléaires qui peut aller jusqu'à la disparition complète de ces derniers.

Formule leucocytaire :

a) Jacquelin-Langlois.

Polynucléaires neutrophiles	15
Grands mononucléaires	8
Moyens mononucléaires	25
Lymphocytes	50

b) Aubertin.

Polynucléaires neutrophiles	30
Grands mononucléaires	10
Moyens mononucléaires	34
Lymphocytes	26

Pas de formes anormales, ni de globules nucléés.

c) Widal.

Polynucléaires	14
Moyens mononucléaires	74
Lymphocytes	10
F. de transition	2

Pas de myélocytes, pas d'hématies nucléées.

d) Aubertin et Cayla.

Polynucléaires neutrophiles	3
Mastleucocytes	4
Grands mononucléaires	33
Grands mononucléaires en histolyse ..	12
Moyens mononucléaires	23
Moyens mononucléaires en histolyse :	5
Lymphocytes	15
Myélocytes	1
Cellules indifférenciées	2

Evolution. — Alors que dans l'anémie plastique, l'évolution se fait en général vers la guérison, dans cette dernière forme, sauf quelques rares exemptions, elle est rapide, régulière et progressive, aboutissant presque fatalement à la mort qui est d'autant plus certaine que le facteur de gravité, l'agranulocytose, est plus intense.

Autopsie :

Moelle osseuse blanc jaunâtre (Feinberg).

Rate augmentée de volume 210 grammes (Jacquelin).

Rate pâle mais normale (Feiberg).

Foie dégénérescence graisseuse (Aubertin, Jacquelin).

Reins : légère hypertrophie (Aubertin).

Hémorragies viscérales. Pétéchies au niveau des méninges; myocarde, reins, plèvres, muqueuse utérine (Feinberg).

OBSERVATION V

(AUBERTIN & CAYLA : Arch. mal. de cœur, juin 1928)

M. K... Joseph, entre à Saint-Louis, jeudi 9 juillet 1926, dans le service du Docteur Jules Renault, pour angine, fièvre élevée, mauvais état général. Cet état remonte au lundi 24. Ce jour là, il avait une lassitude extrême; une température à 40° et présentait sur la partie postérieure du pilier antérieur droit une exulcération ovalaire de trois cm. sur un cm. environ, d'aspect un peu rougeâtre, comme hémorragique.

Il était rentré chez lui. Il ne revint que trois jours plus tard, le jeudi 29. Pendant cette période, la température était restée aux environs de 40°.

L'ulcération du pilier droit avait un peu creusé et surtout s'était recouverte d'un enduit blanchâtre; les bords étaient nets et les contours ne s'étaient pas modifiés.

Un ensemencement fait la veille par un de ses camarades ayant montré un bacille de Loeffler court et moyen, on lui

injecte 80 cm. de sérum antidiphthérique. Mais dans l'après-midi, apparaissent les hémorragies gingivales diffuses au collet des dents et au niveau d'une plaie laissée par une avulsion dentaire faite onze jours plus tôt.

L'état général est mauvais, la lassitude est extrême, le teint plombé. Mais le reste de l'examen est négatif.

On note une très minime adénopathie dans la région cervicale droite seulement. La rate est normale ainsi que le foie.

Le 30, devant cet état persistant, on pratique un examen de sang qui révèle l'anémie, la leucopénie avec monocytose et augmentation du temps de saignement.

Le 31, on constate en outre une plaque blanchâtre sur l'amygdale gauche, quelques ganglions axillaires surtout à droite.

En présence de cet état fébrile hémorragique, on pratique une injection de 20 centigr. de tripaflavine et une transfusion de 150 cc. de sang cité.

Le 1^{er}, même thérapeutique, aux mêmes doses.

2 août, légère amélioration, mais le 3 août, vomissements à la moindre ingestion, céphalée, tendance ecchymotique au niveau de chaque piqûre et autour des ulcérations de la gorge, sur les piliers. La gingivorragie reste modérée.

4 août, hémorragie considérable (une demi cuvette) provenant de l'ulcération amygdalienne. Une transfusion de 200 cc. semble l'arrêter.

Les jours suivants, cette hémorragie ne se reproduit pas.

Mais tout l'isthme du gosier (amygdales, piliers) forme un magma œdédiatié, ulcéré avec un suintement légèrement hémorragique et très fétide.

Les ganglions se développent un peu et dans quelques groupes deviennent perceptibles à la palpation. La rate reste normale, la tension reste à 16-7. Il n'y a aucune albuminurie; la quantité oscille entre un litre et deux litres.

Le 9 août, nouvelle hémorragie provenant de l'ulcération amygdalienne. Elle nécessite une nouvelle transfusion. Mais par suite d'une erreur de groupes, celle-ci est très mal supportée : état syncopal, hémoglobinurie consécutive.

L'état général reste profondément altéré et le malade meurt dans la nuit.

L'autopsie ne peut être pratiquée.

Les numérations sanguines ont donné :

Hémoglobine	90 %	90 %	85 %	70 %
Hématies....	1.780.000/l.			
Hémoglobine	90 %	90 %	85 %	70 %
Hématies...	1.780.000	1.740.000	1.402.000	1.830.000
Leucocytes..	1.000	1.400	2.000	3.200

Le temps de coagulation était de dix minutes, mais à type plasmatique.

Le caillot peu rétractile avec une grosse couenne fibreuse.

Le temps de saignement n'a été vu que le 31 juillet, il dépassait vingt minutes.

La recherche n'a été poussée plus avant, le malade affolé demande qu'on arrête l'hémorragie.

Le pourcentage a montré le 31 juillet :

Polynucléaires	3
Mastleucocytes	4
Grands mono	33
Grands mono en histolyse	12
Moyens mono	23
Moyens mono en histolyse	5
Lymphocytes	15
Myélocytes	1
Cellules indifférenciées	2

L'histoire du malade nous apprenait qu'il avait toujours été bien portant. Il n'ait toute syphilis. Cependant, sa femme avait accouché, six mois auparavant, d'un enfant avant terme qui n'avait pas vécu. Depuis un mois, avant son entrée, il se sentait fatigué, sujet à de fréquente céphalée, mais il n'avait pas maigrit, il ne croit jamais avoir eu de fièvre. Huit jours avant de tomber malade, une avulsion dentaire avait été suivie d'une hémorragie. Celle-ci n'avait cédé qu'à un tamponnement qu'au bout de vingt-quatre heures.

Après sa mort, nous devions apprendre d'un de ses camarades, que K... avait eu en juin 1925 un chancre avec ultra positif et Wassermann positif. Il s'était fait soigné clandestinement dans le service du Professeur Jeanselme et avait suivi irrégulièrement son traitement. Il n'avait qu'une série de

novar en 1925-1926. La deuxième série avait été interrompue à la septième injection, vers la fin juin (c'est-à-dire quelques jours avant le début du syndrome, parce qu'il avait des maux de tête et se sentait fatigué.

OBSERVATION VI

WIDAL & BERTRAND-FONTAINE

(*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 11 juin 1926)

Un homme de 30 ans soigné depuis 1919 pour une syphilis découverte à l'occasion d'une réaction de Bordet-Wassermann positive, ayant subi en 1919 et 1920 des séries de novarsénobenzol sans aucun incident, est soumis, en septembre 1924, à une nouvelle cure de ce médicament par injections progressives : 0,15 à 0,19. Cette injection de 0,90, la première faite à cette dose, fut suivie d'un léger choc nitritoïde, d'ailleurs bénin et fugace en apparence dans ses manifestations. Trois jours après, il commence à souffrir de la gorge, des ecchymoses apparaissent sur les membres inférieurs ; puis la lassitude, la dysphagie, la céphalée augmentant ; il entre à l'hôpital treize jours après la dernière injection de novarsénobenzol.

Le malade est très pâle, très esthénique : il présente des pétéchies au niveau des membres inférieurs, ainsi que sur la muqueuse buccale, des hémorragies gingivales et des épitaxis ;

il existe une angine à type nécrotique avec ulcérations profondes qui saignent au moindre contact et au niveau desquels on trouve des fusospirilles et des coccis. Il existe une adéno-pathie sous-maxillaire; de plus, on trouve une réaction ganglionnaire généralisée, la rate est percutable sur trois travers de doigts; l'état général est touché, la température à 38° et le pouls à 100; l'urine n'est ni sanglante ni albumineuse.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.260.000
Globules blancs	3.400
Plaquettes	5.000

Formule leucocytaire montre une hypopolynucléose :

Polynucléaires neutrophiles	14 %
Mononucléaires moyens	74 %
Lymphocytes	10 %
Formes de transition	2 %

Ni myélocytes, ni hématies nucléées.

Temps de saignement : sept minutes.

Coagulation considérablement retardée, après sédimentation des globules, la coagulation plasmatique se fait en trente-six heures : le caillot se rétracte mal.

La résistance globulaire est normale, la valeur globulaire sensible normale. Malgré l'absence de tout autre signe d'insuffisance hépatique (pas de subictère, pas d'urobilinurie),

l'épreuve de l'insuffisance protéoplexique se montre positive.

Les jours suivants bien que l'angine s'améliore légèrement, les hémorragies continuent et du 13 novembre à la fin de décembre malgré les injections de sang non citraté, l'aggravation est continuel, la polyadénopathie persiste, de nouvelles pétéchies apparaissent ainsi que des hémorragies rétiennes : la déglobulisation s'accroît, les hématies tombant progressivement à 1.200.000, les globules blancs tombant à 1.600, les plaquettes à 3.000, le temps de coagulation restant de trente-six heures environ. Parmi les mononucléaires qui, forment la majorité des leucocytes, un grand nombre ont un protoplasme orthobasophile peu abondant et rappellent un peu les cellules primordiales de la leucémie aiguë.

En présence de l'aggravation de tous les symptômes, on pratique deux transfusions sanguines de 200 à 250 cc. de sang citraté. Ce traitement est suivi d'une amélioration progressive et continue, puisque le 10 février, le chiffre globulaire atteint 2.700.000 les polynucléaires à 50 %, on notait la présence de quelques hématies nucléées, le chiffre des plaquettes était de 80.000, le temps de coagulation était de quarante minutes, le temps de saignement était normal.

En mars, le malade sortait de l'hôpital avec un sang sensiblement normal, la seule anomalie persistant étant un retard de coagulation de trente minutes.

OBSERVATION VII

(AUBERTIN, *Monde médical*, novembre 1926)

Un homme de 33 ans, robuste et bien constitué entre à l'hôpital Saint-Louis, le 13 octobre 1925, pour des hémorragies gingivales. Rien de particulier dans ses antécédents avant la guerre. En 1918, étant prisonnier en Allemagne, il eut un chancre induré de la verge. Il s'évada, arriva en France un mois après et fut hospitalisé à Troyes où on lui fit un traitement par le novarsénobenzol, contrôlé par des réactions sérologiques; la réaction étant devenue négative, le malade sortit de l'hôpital au bout de six semaines.

Depuis cette époque, il n'a présenté aucun accident spécifique et il a continué à se soigner lui-même sans contrôle médical. Ancien infirmier, il se fait lui-même, à chaque changement de saison, deux injections intraveineuses de novarsénobenzol à 0,15 et 0,30. De plus, en 1920 et en 1922, un bouton étant apparu sur la verge, il s'en fait une série complète (de 0,15 à 0,90) à raison d'une injection par semaine. Toutes ces piqûres ont, dit-il été bien supportées. Il y a deux mois, le malade remarque, au niveau de la cicatrice du chancre, un nouveau bouton. Il se fait alors trois injections hebdomadaires de ,15, 0,30, 0,45. Le bouton disparaît, il cesse les piqûres et prend deux comprimés par jour de tréparsol et de narsénol.

Trois semaines après la dernière injection de novarséno-

benzol, débutent les accidents hémorragiques; mais en réalité, depuis quatre ou cinq mois, le malade se sentait fatigué et son entourage avait remarqué qu'il était légèrement pâle. Il avait néanmoins continué son travail.

Donc, il y a trois semaines, étant au repos chez lui, le malade sent brusquement sa bouche se remplir de sang. Il se couche et, mettant l'accident sur le compte de la spécificité, il se fait immédiatement 0,15 de novarsénobenzol. L'hémorragie persiste les jours suivants : il continue la série des injections de 0,30, 0,45 et 0,60 toutes les quarante-huit heures.

Mais, peu à peu l'état général s'aggrave, la pâleur augmente rapidement. Il souffre de forts maux de tête, se sent fiévreux; de sueurs abondantes apparaissent. D'autre part, après les dernières piqûres de 0,60, il remarque des taches rouges sur ses membres inférieurs; il cesse alors tout traitement et entre à l'hôpital.

A son entrée, le malade est d'une pâleur extrême; les lèvres, les muqueuses, les ongles sont complètement décolorés; l'hémorragie gingivale persiste : le malade rejette continuellement une salive abondante, filante et rosée. Il est dans un état de prostration extrême, se plaint d'une céphalée marquée et d'une douleur rétrosternale; la température oscille entre 38°5 le matin et 39°5 le soir.

Les gencives saignent au moindre contact et sont recouvertes d'un enduit brunâtre, sanguinolent, très fétide. L'amygdale gauche est légèrement tuméfiée mais non ulcérée.

Il existe, dans la région angulomaxillaire, des ganglions douloureux de la grosseur d'une noisette : ces adénopathies sont en rapport avec l'affection buccale, car aucune autre adénopathie n'est perceptible.

Sur les membres inférieurs, on note la présence de quelques taches purpuriques, lenticulaires peu nombreuses. Il n'existe aucune autre hémorragie.

Au cœur, souffle anorganique parapexien ; le pouls est à 116, la tension artérielle à 13-5, la tension veineuse à 10. Le foie, la rate, sont de dimensions normales ; les poumons, le système nerveux sont normaux ; les urines sont abondantes (1.500 à 2.000 cc.) contiennent des traces d'albumine et une quantité appréciable d'urobiline.

Dans les antécédents du malade, rien n'est à signaler, à part un rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 13 ans. Il n'a jamais présenté d'accidents hémorragiques. Ses parents, ses frères et ses sœurs sont bien portants ; pas d'hémophilie dans sa famille.

Examen du sang. — La coagulation est très retardée, n'est complète qu'en 1 h. 10 et se fait selon le type plasmatique ; dès le début, il y a sédimentation des globules rouges ; le sérum reste légèrement teinté. Le temps de saignement est très prolongé, au bout de trente minutes, l'écoulement persiste et est arrêté artificiellement.

Globules rouges	1.090.000
Globules blancs	3.300
Hémoglobine	45 %

La formule leucocytaire montre une hypopolynucléose marquée :

Polynucléaires neutrophiles	30
Mononucléaires	34
Lymphocytes	26
Grands mononucléaires	10
Formes anormales	0

Pas de globules nucléés.

On trouve sur les lames très peu de plaquettes. Le protoplasme des mononucléaires n'est pas basophile.

Le malade est traité par des injections intramusculaires quotidiennes du sang de sa femme et d'hémostyl, le chlorure de calcium, le sérum glucosé. Dès le lendemain, l'hémorragie diminue et le surlendemain elle a complètement cessé. On continue néanmoins le traitement; mais, malgré l'amélioration de l'état hémorragique, l'état général ne s'améliore pas, la température reste élevée, le malade de plus en plus prostré; il meurt le 20 octobre dans le coma.

Autopsie. — L'autopsie montra d'abord l'absence de toute hémorragie dans les viscères et dans les séreuses.

Le foie à 1.750 gr. est légèrement muscade, non cirrhotique et présente un aspect de dégénérescence assez marquée. Les reins sont hypertrophiés (220 et 240 grammes) et pâles à la coupe; les surrénales sont normales.

La rate, normale à l'œil nu et pèse 150 grammes. Pas d'adénopathie. On trouve de plus une symphyse cardiaque

totale qui a entraîné une hypertrophie notable du cœur, 590 grammes; les valvules sont normales, le myocarde est pâle.

Les poumons sont normaux : il existe une petite quantité de liquide dans les deux plèvres.

Histologie. — La moelle osseuse ne présente aucun signe d'activité érythropoïétique ni leucopoïétique. On trouve seulement sur les frottis quelques mononucléaires non granuleux et quelques myéloblastes, quelques rares myélocytes, pas de globules nucléés ni d'éosinophiles.

La rate présente une surcharge pigmentaire macrophagique très marquée, de la sclérose, de la pulpe avec atrophie des corpuscules de Malpighi. Le foie est atteint de dégénérescence graisseuse notable et de surcharge pigmentaire localisée dans la région centrolobulaire qui présente des signes de dégénérescence et est en voie d'atrophie.

Le myocarde est légèrement sclérosé.

OBSERVATION VIII

A. JACQUELIN, J. CELICE & LANGLOIS

(Soc. Hôp., Paris, 1929 Janvier)

Homme, 23 ans, entre à l'hôpital pour un état anémique extrêmement prononcé et une angine accompagné de fièvre élevée.

Il a eu un chancre syphilitique qui a été traité.

Une première série de novarsénobenzol de 0,15 à 0,90 fut bien supportée sauf une légère angine qui survint huit jours après l'injection.

Une deuxième série fut commencée : première piqûre à 0,45, mais à la quatrième piqûre de 0,90 on a remarqué que le malade est pris de vomissements avec tendance syncopale et réaction thermique ; mais la semaine suivante la dose est abaissée à 0,75 et encore trois injections furent faites ; la dernière a provoqué des accidents.

Donc, le huit septembre débutent les phénomènes hémorragiques, d'ailleurs discrets (quelques taches de purpura très clairsemées et de légères hémorragies pharyngées qui paraissent essentiellement commandées par l'angine ; pas d'hématurie ; pas de mœléna et aucune autre hémorragie constatable). C'est l'aggravation de ces phénomènes qui amènent le malade à l'hôpital le 11 septembre.

Examen. — En l'examinant à cette date, on remarque sa pâleur extrême, avec ictère léger, état presque exsangui des muqueuses rappelant un aspect d'anémie pernicieuse. Ce qui frappe, en outre, c'est un état général très grave, avec agitation, angoisse, trémulation des lèvres et de la langue, fièvre à 40°5, pouls hypotendu à 120. D'emblée, l'attention est attirée vers la gorge, par des symptômes de dysphagie, même marqués pour les liquides. A l'examen de la bouche, la langue n'apparaît pas sèche, mais très saburrales au centre et rouge sur les bords. Les gencives sont tuméfiées, recouvertes

surtout en avant d'une saignée hémorragique abondante au niveau de la dépression laissée par une ancienne fracture du maxillaire. Mais en particulier, c'est l'état du pharynx qui est intéressant. A ce niveau, il existe des lésions ulcéreuses, d'aspect sphacélique, recouvertes de fausses membranes jaunâtres, soulevées semble-t-il par des phénomènes hémorragiques.

Ces fausses membranes débordent sur le pilier antérieur des côtes, recouvrent les amygdales, surtout la droite, et tapissent la face postérieure du pharynx. L'haleine est légère, fétide, mais non d'odeur gangréneuse. Quoiqu'il en soit, les phénomènes nécrotiques prédominent sur les phénomènes hémorragiques, et l'aspect rappelle celui de l'angine diphtérique maligne de la forme angineuse de leucémie aiguë. A noter, cependant, que les ganglions sous-maxillaires et cervicaux, tout en étant perceptibles et un peu douloureux, ne présentent pas de tuméfaction habituelle de ces deux affections. Le reste de l'examen montre un purpura à éléments très peu nombreux, on ne peut compter qu'une dizaine de taches un peu plus volumineuses que les pétéchies habituelles et deux sont centrées par une petite vésicule jaunâtre; pas d'autres hémorragies, sauf un peu de méloëna s'expliquant par les lésions pharyngées et une épistaxis légère survenue dans la nuit, dont les traces au niveau des narines achèvent de caractériser le faciès. Le foie est percutable sur trois travers de doigts au-dessous des fausses côtes, non douloureux, la rate

est nettement augmentée de volume (matité quatre travers de doigts, mais débordant à peine les fausses côtes) aucun signe pulmonaire ni cardiaque, pas d'œdème des membres inférieurs, les urines sont abondantes (deux litres non hépatiques, avec traces d'albumine, mais sans pigment et sans sels biliaires, aucune modification des réflexes ou cutanées. Les deux premiers jours de l'entrée, l'état général reste grave : la température oscille entre 40°5 et 39°6. On institue le traitement suivant : sérum hémopoïétique, urotropine, chlorure de calcium et adrénaline.

Les examens laboratoires montrent le 13 septembre : frot-tis des fausses membranes pharyngées, colorées au gram, nombreux cocci dont certains en chaînettes prenant le Gram ayant l'aspect de streptocoques, coloration Fontana-Tribondeau : très nombreux spirilles en majorité associées à de très nombreux filiformes et çà et là des agents plus volumineux paraissant avoir des caractères des spirochètes bronchiales, pas de germes ayant la morphologie des bacilles de Loeffler. Culture sur sérum de bœuf coagulé, nombreux staphylocoques, pas de bacilles diphtériques.

Examen du sang :

Très pâle, mais donnant à l'hémoglobinomètre Talquist une teinte rose terne, difficile à comparer à l'échelle, mais paraissant traduire 60 % d'hémoglobine.

Globules rouges	1.400.000
Globules blancs	1.600

Poly neutrophiles	15
Losinophiles	0
Grands mononucléaires	8
Moyens mononucléaires	50
Lymphocytes	50

Cellules primordiales (mononucléaires à protoplasme, basophiles non granuleux-2). Pas d'hématies nucléées. Pas de myélocytes.

Coagulation 5 minutes. Caillot irrtractile sans redissolution.

Le 15 septembre : L'état s'aggrave. Le malade devient agité, éprouve de grands malaises avec anxiété. La température présente des oscillations plus étendues $38^{\circ}2$, le pouls s'accélère à 160.

La dysphagie, la dysphonie augmente, lésions pharyngées ont pris nettement le type hémorragique. Le voile du palais se couvre de purpura, les fausses membranes prennent une couleur noirâtre et leur limite se produit un suintement sanguin continu. Cependant la diurèse reste bonne (2 litres).

Temps de coagulation : 9 minutes.

7 septembre : La fétidité de l'haleine augmente, ainsi que les signes hémorragiques pharyngés.

17 septembre : L'aspect de la gorge est sensiblement le même, la rate n'est pas percutable, le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigts.

Il existe un tympanisme abdominal marqué. L'explora-

tion des zones ganglionnaires reste négative. Le teint se plombe. Pas de syndrome neuro-anémique (réflexes tendineux normaux et cutanés plantaires en flexion).

Sang : hémoglobine 30 %.

Hématies	1.100.000
Leucocytes	400
Hémoglobine	30 %
Poly neutrophiles	10
Poly éosinophiles	0
Poly basophiles	1
Grands mono	0
Moyens mono	9
Lymphocytes	80

La sédimentation des globules commence au bout d'une minute et demie et presque complète en quatre minutes et demie.

Le début de la coagulation commence au bout de dix minutes et se termine en quatorze minutes.

Temps de saignement : 8 minutes.

Malgré le traitement institué (injection quotidienne d'une ampoule d'anthéma, injection intra-musculaire de sang humain le 15 septembre et transfusion de 340 cc. faite le 16, associé à des injections de sérum hématopoïétique). La température s'élève progressivement à 41°, les urines diminuent, la dépression du malade s'accroît et il succombe le 17 septembre.

Autopsie. — Foie pesant 1 kil. 100. Altération manifeste ; il n'y a pas de périhépatite, mais le parenchyme apparaît en état de dégénérescence graisseuse massive.

Rate : augmente de volume, 210 gr. elle est congestionnée et friable.

Reins : Ne présente aucune altération microscopique.

Poumons : Les bases ont de la congestion œdémateuse.

Système nerveux. Rien d'anormal au centre nerveux, ni aux surrénales ni au corps thyroïde. Pas d'épanchement hémorragique des séreuses, pas d'hémorragie intraviscérale. Pas d'altération intestinale. Les ganglions sont normaux, d'aspect et de volume.

Histologie. — La moelle prélevée au niveau d'une côte et du manubrium sternal montre une proportion d'éléments cellulaires rappelant celles du sang avec présence presque exclusive du mononucléaires.

Le microscope confirme l'importance des lésions hépatiques : nombreuses cellules sont en cytolyses, surtout au voisinage des espaces portes.

Par ailleurs sur les autres organes, les lésions sont minimes.

OBSERVATION IX

FEINBERG

(*Journal of the Americ. Assoc.*, Chicago, 11 Mars 1922)

Madame L. M..., Suisse, âgée de 46 ans, est admise dans le Service de Médecine du Docteur Frédéric Tice, à l'hôpital

de la Comté de Cook avec l'histoire suivante rapportée par sa sœur :

En été 1919, elle est avertie par son médecin de famille qu'elle avait la syphilis du foie. Elle commença alors le traitement pour cette atteinte, qui, jusqu'en été 1920, consista en iodures et mercures, et à partir de ce moment jusqu'en janvier 1921, elle reçut 26 injections de néo-arsphénamine. Le médecin qui était chargé de conduire le traitement affirma que, sauf un léger ictère qui se manifestait en plusieurs occasions, aucune réaction ne suivrait ces injections.

Au commencement de janvier 1921, la malade présenta mal de gorge intense qui persistait. Peu après elle eut de sévères épistaxis pour lesquelles elle était traitée dans un hôpital, sans aucune amélioration. En même temps, on remarquait que la malade est devenue extrêmement pâle et rapidement elle devenait de plus en plus asthénique. Le saignement de gencives. Les hémorragies du rectum et du vagin se suivirent. Aucun examen de sang fut fait en ce moment. Son état devenait progressivement mauvais, cependant elle quitta l'hôpital le 8 février par manque d'argent; elle entra alors à l'hôpital de la Comté de Cook le 13 février.

Rien à signaler dans son antécédent. Elle a toujours été une femme travailleuse et a toujours eu une bonne santé. Elle a cinq enfants bien portants, un seul avortement à signaler depuis plusieurs années. Son père est mort de cancer d'estomac; par ailleurs rien à signaler.

Examen clinique. — La malade était normalement bien développée, pesant environ 56 kil. 700. À son admission à l'hôpital elle était dans un état délirant. La température était de 100,5 (Faraneith); le pouls était de 96 plein et régulier. La respiration à 20. La malade était très pâle avec un léger subictère de la peau et des conjonctives.

Les marques récentes d'épistaxis étaient évidentes. Les muqueuses buccales et gingivales étaient très pâles. Il y avait de nombreuses hémorragies sous-muqueuses variant des pétéchies ponctiformes aux taches hémorragiques de 1 cc. de diamètre. Les gencives étaient saignantes et une odeur infecte se dégageait de la bouche. Le foie était palpable à un travers de doigt sous le rebord costal; la rate n'était pas palpable. La distension vésicale était considérable. Plusieurs hémorragies sous-cutanées étaient à remarquer. Les hémorragies utérines étaient profuses et persistantes.

Recherches laboratoires :

Les urines étaient normales sous tous les aspects. Les fèces contenaient beaucoup de sang à la fois chimiquement et microscopiquement. La réaction Bordet-Wassermann était négative.

Sang : Très pâle avec un temps de coagulation de vingt minutes.

Hémoglobine	15 %
Globules rouges	880.000
Globules blancs	1.600
Lymphocytes	70 %

Pas de forme leucocytaire anormale. Les hématies étaient très peu différentes de celles qu'on trouve dans le sang normal; pas de globules rouges nucléés ni de dégénérescence basophile, seulement une légère anisocytose. La numération exacte des plaquettes n'était pas faite, mais elles étaient en très petit nombre.

Evolution. — L'état général s'aggravait. La température est tombée à 98 (Fahrenheit) le 14, commença à remonter le 16 pour atteindre son maximum de 103 (Fahrenheit) le 19, puis retomba de nouveau au-dessous de la normale. Les mouvements péristaltiques et une rétention obtenée furent observés pendant toute l'évolution. Deux transfusions furent faites successivement le 15 et le 19, elles donnèrent une très légère amélioration; et la malade mourut le 23.

Autopsie. — Les hémorragies étaient observées au niveau des méninges, plèvres, myocarde, reins et muqueuse utérine. Il y avait un large caillot dans le vagin, et deux kystes hémorragiques dans l'ovaire droit. La moelle était blanc jaunâtre avec diminution marquée du nombre des érythroblastes et des myélocytes.

Bien que dans cette forme nous n'avons pas la formule complète des leucocytes, cependant le nombre considérable des lymphocytes mentionnés nous laisse prévoir l'abaissement des polynucléaires : donc l'agranulocytose.

OBSERVATION X

VEDEL, Mlle GIRAUD & M. G. GIRIAUD

(*Bull. Soc. Méd.*, Montpellier, IV, 1923, page 417)

P. L..., 35 ans, a été vu pour la première fois le 23 juin 1919. Il a contracté les fièvres paludéennes en Orient en 1915 et la syphilis en 1919. Son paludisme traité s'est éteint sans avoir jamais revêtu une forme sévère, trois injections de néosalvarsan ont été pratiquées en mars 1919 (0,15, 0,30, 0,45), rapatrié en mai, P..., le 23, est trouvé porteur de plaques muqueuses et d'une roséole de retour à larges éléments.

Son état général est bon, et son rapatriement n'a pas entraîné de réveil de l'hématozoaire; il ne présente pas de tares organiques appréciables, il n'est pas albuminurique. Le traitement par l'arsénobenzol est entrepris.

Du 23 au 5 août 1919, P... reçoit 4 gr. 80 de novarsénobenzol en sept injections.

Du 5 janvier au 16 février 1920, il reçoit 5 gr. 40 de novarsénobenzol en sept injections.

Du 17 novembre au 27 décembre 1920, il reçoit 5 gr. 40 de novarsénobenzol en sept injections de 0,45, 0,60, 0,75, 0,90.

Dans l'intervalle de ces séries, le sujet aborde des pilules de bichlorure de Hg, à raison de deux par jour, en octobre 1919 et d'avril à septembre 1920.

Ce traitement par lequel P... a été blanchi dès le mois de juillet 1919 est parfaitement toléré.

Entre temps, quelques mois après son retour P... a fait un accès fébrile, isolé, du type paludéen, sans lendemain.

Le 8 avril 1921, quarante-trois jours après la dernière injection d'arsénobenzol, éclatent les accidents hémorragiques, épistaxis, abondantes par la narine droite, gingivorragies (avec deux ulcérations), apparition des taches purpuriques lenticulaires disséminées sur tout le corps, respectant la face.

L'épistaxis se prolonge pendant huit jours, au goutte à goutte du début succède bientôt un véritable suintement hémorragique alarmant. Le 15 février, P... est dans un état anémique très prononcé, ses muqueuses sont décolorées. Il présente de la dyspnée d'effort. Il n'est ni ictérique, ni albuminurique. La température est normale. On pratique ce jour-là une injection sous-cutanée abdominale de 15 cc. de sérum de cheval.

Pendant les jours suivants, P... absorbe per os du sérum cheval et du chlorure de calcium, les hémorragies sont arrêtées, mais l'état général décline et P... est hospitalisé.

Examen du 23 février 1921. — P... très asthénique, très pâle et un peu ictérique. Cet ictère discret et cependant net sur toute l'étendue des téguments et des muqueuses. Les sclérotiques sont jaunes. La température centrale est de 40° (elle n'a pas été mesurée chez lui au cours des journées précédentes).

La langue est humide et porte une suffusion sanguine superficielle sur son bord droit. Les gencives ne saignent pas. On relève sur les membres inférieurs et sur les avant-bras un certain nombre de taches purpuriques déjà anciennes.

Les fonctions digestives sont peu troublées, P... est anorexique, mais n'a ni nausée, ni vomissement, ni diarrhée. Les selles sont et de coloration normale. Pas de mélœna. L'abdomen n'est pas ballonné. Le foie n'est pas douloureux; il déborde à peine les fausses côtes. La rate n'est ni perceptible ni percutable. Le pouls est rapide : 120 et instable; le cœur est un peu sourd, on ne perçoit aucun souffle cardiovasculaire : le malade accuse quelques palpitations et quelques lipothymies. Il n'existe aucun œdème. Pas de troubles respiratoires. Pas de céphalée, ni de troubles sensoriels, ni nerveux.

L'injection est pratiquée sous la peau de l'abdomen le 15 février, a provoqué un accident hémorragique local, un volumineux hématome s'est formé dans la zone d'injection, et il existe un point de nécrose cutanée en son centre. Il n'y a pas de rougeur ni d'empâtement inflammatoire.

Excrétion urinaire. — Les urines ont assez abondantes (1.600 grammes) très légèrement albumineuses. L'excrétion uréique s'élève à 54 grammes. Pas de glycosurie. Les urines contiennent un excès d'urobiline. Pas d'hématurie ni d'hémoglobinurie.

La tension artérielle est de 15-9 (Vaquez-Laubry).

Examen hématologique :

Numération :

Globules rouges	1.500.000
Globules blancs	3.000
Hématoblastes	5.000
Hémoglobine	0,80
Valeur globulaire	2,66

Formule leucocytaire :

Poly neutrophiles	32
Poly éosinophiles	1
Grands mono	7
Lymphocytes	57
F. de transition	3

Cytologie des globules rouges.

Anisocytose très légère ; anisochromie ; pas de poikilocytose ; pas d'hématies nucléées. Résistance globulaire ; hémolyse initiale : 4 ; hémolyse totale : 3.

Les résultats sont identiques avec les hématies déplasmatisées et les hématies non déplasmatisées.

Coagulation plasmatique. Caillot irrétractile.

Temps de saignement : 26 minutes au lobule de l'oreille.

Hémoculture : négative.

Réaction Bordet-Wassermann : négative.

Le 25 février 1921 : L'hémorragie gingivale reprend par le bord libre ; des suffusions sanguines se produisent sous la gencive et sur bord gauche de la langue. Une nouvelle érup-

tion purpurique couvre la racine des cuisses et des membres supérieurs

La température se maintient entre 39°4-40°.

Il existe aucune réaction inflammatoire du côté de l'escarre abdominal. L'administration du sérum de cheval, par voie sous-cutanée et par voie digestive, est reprise ainsi que celle du chlorure de calcium. On y adjoint de l'ergotine.

Le 28 février : Etat stationnaire.

Examen hématologique :

Globules rouges	1.320.000
Globules blancs	3.000
Hématoblastes	5.000
Hémoglobine	0,75
Valeur globulaire	2,84

Formule leucocytaire :

Poly neutrophiles	29 %
Poly éosinophiles	0
Grands et moyens mono	14
Lymphocytes	56
F. de transition	1

Anisocytose ; anisochromie légère ; pas de poïkilocytose ; pas d'hématies nucléées ; pas d'hématies granuleuses.

Résistance globulaire : initiale à 5, complète à 3.

Le mars : La température a atteint 40°5. Une transfusion de 450 gr. de sang citraté est pratiqué, le sang prélevé est d'un donneur universel. Pas d'accident au cours de la

transfusion. La tension artérielle était de 14-4 avant la transfusion se relevait à 15-8 est maintenue pendant toute la journée.

Le pouls qui était de 120 le matin a baissé à 108 après la transfusion.

Le 7 mars : Température à 40°4. Pouls à 138. Respiration à 40.

La tension artérielle : 14,5-4.

Le malade est emporté dans un état désespéré et il est mort au cours de la nuit suivante.

OBSERVATION XI

J. CITRON & H. HIRSCHFELD

(*Medizinische Klinik*, tome XXI, n° 22, 29 Mai 1925)

Un homme, 35 ans, syphilitique ancien, déjà traité par le néosalvarsan, est soumis, à la suite d'un Wassermann positif, à une nouvelle série de néo. Après avoir reçu en tout 1 gr. 50, il présente des gingivorragies, purpuras, accompagnant d'une anémie intense.

Examens du sang :

Hématies	2.850.000
Leucocytes	2.500
Poly neutrophiles	18
Grands lymphocytes	31

Petits lymphocytes 46

Mononucléaires 7

Disparition presque complète des plaquettes sanguines.

Temps de coagulation : 6 minutes.

Le caillot est irrétractile.

Le 17 décembre :

Hématies 1.520.000

Leucocytes 2.900

Polynucléaires neutrophiles 25

Mononucléaires 1

Quelques plaquettes sanguines.

Le 30 janvier :

Hématies 2.860.000

Leucocytes 3.200

Plaquettes 1.600.000

Le 5 mai 1925 :

Hématies 5.200.000

Leucocytes 5.600

Neutro 67

Eosino 2

Petits lymphocytes 28

Plaquettes 90.000

Evolution. — Guérison très lentement.

OBSERVATION XII

Homme âgé de 35 ans, ayant reçu en 1922 trois séries de salvarsan et de mercure (4 grammes de salvarsan par cure).

Ce même malade reçoit, en septembre 1923, une quatrième cure de salvarsan (2 gr. 80) associée au bismogénol (9,50). Il interrompt le traitement pour aller en Angleterre. Il présente alors une grande fatigue, de la pâleur, des hémorragies gingivales et rétinienes. La température est à 39°6.

Examen du sang :

Le 24 novembre 1923 :

Hématies	2.000.000
Leucocytes	4.218
Lymphocytes	60 %
Hémoglobine	25 %
Plaquettes	0

Le 6 décembre :

Hématies	600.000
Leucocytes	2.500
Lymphocytose	76 %

Le malade meurt le 8 décembre.

Autopsie :

Moelle fémorale sans signe de dégénérescence.

Moelle costale nettement atrophique.

Foie, surcharge sidérosique, cette surcharge se voit éga-

lement sur les reins, les ganglions lymphatiques et de la moe'lle osseuse.

Le malade présente une tuberculose du rein gauche et de la prostate.

TRAITEMENT

Devant un syndrome anémique (constaté, le plus souvent, par ses accidents les plus visibles : le purpura et les hémorragies) chez un malade, syphilitique ou non, ayant suivi un traitement par le novarsénobenzol ; le premier devoir est d'ordonner la suppression immédiate du traitement et un repos complet.

Un examen hématologique pourra être fait pour affirmer et reconnaître la forme de l'anémie et avoir, en même temps, un élément de pronostic qui sera différent suivant que la forme sera plastique ou aplastique. Dans le premier cas, la guérison peut être obtenue à la suite d'un traitement approprié, tandis que dans le second, on a peu à espérer une guérison très rare.

Tout en reconnaissant la gravité particulière de la forme aplastique, nous devons dans l'un comme dans l'autre cas, essayer toute la médication de l'anémie grave.

Contre les hémorragies qui, le plus souvent, coexistent avec le purpura dans l'anémie aplastique, nous pouvons essayer :

Les injections de chlorure de calcium, la sérothérapie hé-

mopoïétique sous-cutanée, l'hémostyl, les injections de sérum glucosé, ou encore faire des injections de peptone de Witte associé au sérum physiologique.

Contre l'anémie, nous luttons par l'opothérapie médullaire sous forme : soit de moelle fraîche de veau, soit de poudre de moelle, soit d'extraits injectables.

La transfusion sanguine est l'une des thérapeutiques les plus efficaces et, aussi, la plus fréquemment employée. On peut la faire : soit par la grande transfusion chirurgicale, méthode peu employée, qui consiste à faire passer directement de l'artère du donneur à la veine du receveur ; soit par la transfusion intraveineuse qui revient à une injection intraveineuse de sang, citraté ou non, prélevé immédiatement avant chez un donneur ; soit enfin par les petites transfusions répétées. Les premiers modes de transfusion peuvent donner lieu parfois à des accidents qui nécessitent, afin de les éviter, un examen préalable du groupe sanguin du donneur et du receveur. A cause de ces accidents, plusieurs auteurs préfèrent la méthode des petites transfusions sous-cutanées.

On peut encore citer comme thérapeutique importante, le foie nature principalement le foie de veau frais que l'on donne aux malades par ingestion et qui, surtout s'il est associé aux transfusions sanguines, peut faire bénéficier à ceux-ci de rapides améliorations.

Enfin, nous ne devons pas oublier la radiothérapie qui, dans certains cas peut donner des résultats éclatants.

Conclusions

Les anémies post-arsénobenzoliques sont relativement fréquentes : elles surviennent généralement chez des sujets soumis à un traitement par l'arsénobenzol le plus souvent intensif ; exceptionnellement le 606, le sulfarsénobenzol ou l'acétylarsan peuvent causer de l'anémie, elles coexistent rarement avec d'autres accidents d'intoxication arsénicale (érythrodermie, ictère).

Dans un premier groupe de faits, il s'agit d'anémies graves pures (nous éliminons les cas d'anémies légères ne rentrant pas dans notre sujet). Dans ces cas, l'anémie est du type plastique ; il existe alors des globules rouges nucléés, de l'anisocytose, de la poïkilocytose, et l'abaissement des polynucléaires est généralement modéré : nous en donnons quatre observations dont une inédite, due à M. Aubertin. Le fait particulier est que ces cas sont toujours terminés par des guérisons malgré l'intensité considérable de l'anémie.

Dans un deuxième groupe de fait, il s'agit d'anémie compliquée de purpura et d'agranulocytose ; dans ces cas, l'anémie est du type aplastique : on remarque ni globule rouge à noyaux, ni modification morphologique des hématies ; le chif-

fre leucocytaire est très abaissé, le taux des polynucléaires est inférieur à 10 % et parfois tend vers zéro, il existe du purpura accompagné de troubles importants de la coagulation (retard de la coagulation, prolongation du temps de saignement) et une diminution considérable des plaquettes, enfin, il existe des purpuras et des hémorragies multiples. Cette forme est pratiquement toujours fatale, sauf de très rares exceptions, elle correspond à la dégénérescence aiguë totale de la moelle et du sang, conséquence de l'intoxication par l'arsénobenzol, analogue par ses symptômes à l'intoxication par le benzol.

Ces deux formes doivent être bien séparées, en cas d'anémies graves postarsénobenzoliques. Le pronostic ne dépend pas de l'abaissement des globules rouges, mais du type hématologique (plastique ou aplastique) ainsi que de la coexistence de purpura et plus encore de l'agranulocytose.

Le traitement de ces états anémiques consistera surtout en transfusions sanguines, hépatothérapie et radiothérapie.

Il donnera presque toujours des résultats dans la forme pure ou plastique, il n'en donnera qu'exceptionnellement dans la forme aplastique avec agranulocytose et purpura.

Bibliographie

AUBERTIN. — Les réactions sanguines dans les anémies graves (*Thèse de Paris*).

— Le diagnostic clinique de la leucémie aiguë (*Journal Méd. Français*, octobre 1922).

— Purpura, anémie aplastique hémorragique et agranulocytose post-arsénobenzolique (*Monde Médical*, novembre 1926).

AUBERTIN et CAYLA. — Anémie grave avec agranulocytose (*Arch. mal. cœur*, juin 1927).

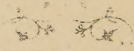
CITRON et HIRSCHFELD. — Diathèse hémorragique et anémie aplastique (*Medizinische Klinik*, tome XXI, 29 mai 1925).

DE MASSARY. — Anémie pernicieuse post-arsénobenzolique (*Soc. Méd., Paris*, 1921, incom. Lesné).

BOUTELLIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. *Thèse de Paris*, 1920.

FEINBERG. — Anémie aplastique par le novarsénobenzol (*Journal of the Americ. Assoc.*, Chicago, 11 mars 1922).

- FLORAND, NIGAUD, FROMENT. — Syndrome hémorragique et purpurique au cours du traitement arsénical de la syphilis chez un sujet hémogénique (Soc. Méd. Hôp., Paris, 1922).
- GEORGIADÈS. — Le purpura au cours du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes (*Thèse de Paris*, 1924, n° 423).
- LABBÉ et LANGLOIS. — Purpura hémorragique aigu (Soc. Méd. Paris, juillet 1929).
- LEREDDE. — Sur un cas de mort après le 914 (Soc. de Derm. et Syph., 1922).
- LÉVY-FRAENKEL. — Anémie splénomégaly post-arsénobenzolique (*Bull. de la Soc. de Thérap.*, novembre 1920).
- SICARD. — Anémie aplastique et purpura hémorragique post-arsénobenzolique (*Thèse*, Paris, 1926).
- VEDEL, GIRIAUD Mlle et GIRAUD. — Anémie pernicieuse aplastique post-arsénobenzolique avec hémorragie et atteinte hépatique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Montpellier, 1923, p. 417).
- WEIL et ICH-WALL. — Anémie post-arsénobenzolique (Soc. Méd., Paris, 1927).
-



Saumur. -- Imp M. CHEVALIER

